

APPENDIX 1

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-10875

(43) 公開日 平成7年(1996) 1月13日

(51) Int. Cl. ^a	識別記号	FI
C07D471/04	114 A	
A61K 31/435	AAK	
	AAH	
	ABE	
	ABN	

審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全9頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-172024

(22) 出願日 平成5年(1993) 6月21日

(71) 出願人 000137764

株式会社ミドリ十字

大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号

(72) 発明者 松浦 昭宏

静岡県焼津市岡当日10番地 サッポロビー
ル株式会社医薬開発研究所内

(72) 発明者 芦沢 直樹

静岡県焼津市岡当日10番地 サッポロビー
ル株式会社医薬開発研究所内

(72) 発明者 清水 千賀子

静岡県焼津市岡当日10番地 サッポロビー
ル株式会社医薬開発研究所内

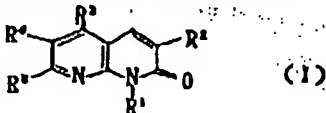
(74) 代理人 弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I) で表される1, 8-ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する選択的ホスホジエステラーゼIV阻害剤。



(式中、R¹ は水素原子、置換または非置換のアルキル基またはアルケニル基；R² 水素原子あるいは置換または非置換のアルキル基；R³、R⁴ およびR⁵ はそれぞれ同一または異なってもよく、水素原子あるいは置換または非置換のアルキル基を示す。)

【効果】 選択的ホスホジエステラーゼIV阻害作用により気管支喘息症、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、各種炎症、肥満症および心不全症等の疾患の予防や治療的処置のための薬剤として有用である。

(8)

13

特開平7-10875

14

第 4 表

投与群	抑 制 活 性	
	抑制% (30 μ M)	MIC (μ M)
化合物 13	92	10
14	100	10

MICは最小有効濃度を示す。

【0032】実施例4

1, 8-ナフチリジン誘導体のラット好中球の活性化抑制作用

(方法) ハートレー系モルモットの腹腔内にグリコーゲンを投与し、4時間後に腹水を回収した。遠心により得た好中球をformyl-, -methionyl-, -leucyl-, -phenylalanine (fMLP) で刺激し、発生した活性酸素の励起エネルギーが基底状態に戻る際の発光をルシゲニンで増

幅して測定した。被験物質はジメチルスルホキシドで溶解し、fMLP刺激時に添加した。

【0033】(実験成績) 成績を第5表に示す。表から明らかなように、濃度100 μ Mにおいて好中球の活性化を30%以上抑制した被験物質は9/13点であった。

【0034】

【表6】

第 5 表

投与群	活性化抑制 (%)	
	100 μ M	10 μ M
化合物 4	32.8	—
7	56.0	3.7
8	39.2	3.8
9	16.6	—
10	40.1	18.9
11	35.7	—
12	31.2	—
13	39.7	8.2
21	35.6	—

—は試験例なしを示す。

【0035】実施例5

感作モルモットにおける抗原誘発気道収縮に対する1, 8-ナフチリジン誘導体の抑制作用

(方法) ハートレー系モルモットを卵白アルブミンで抗原感作し、その14日以降に実験に使用した。モルモットをベントバルビクルナトリウムで麻酔後、気管に三方カニューレを挿入し、人工呼吸を施した。気道抵抗を

Konzett-Rossler 法変法により測定した。頸静脈にもカニューレを挿入し、抗原の投与を行った。被験物質はいずれも10mg/kgの投与量とし、抗原投与の2分前に頸静脈より投与した。

(実験成績) 成績を第6表に示す。

【0036】

【表7】

第 6 表

投与群	気道収縮抑制 (%)	
	(10mg/kg i.v.)	
化合物 7	83.14	
9	99.59	
11	93.87	
21	91.32	

SELECTIVE PHOSPHODIESTERASE IV INHIBITOR**Publication number:** JP7010875**Publication date:** 1995-01-13**Inventor:** MATSUURA AKIHIRO; ASHIZAWA NAOKI; SHIMIZU CHIKAKO; UNNAKA YASUHIRO; HASE TAKEMASA**Applicant:** GREEN CROSS CORP**Classification:****- international:** A61K31/435; A61P3/04; A61P7/02; A61P9/00; A61P11/00; A61P25/24; A61P25/26; A61P25/28; A61P29/00; A61P43/00; C07D471/04; A61K31/435; A61P3/00; A61P7/00; A61P9/00; A61P11/00; A61P25/00; A61P29/00; A61P43/00; C07D471/00; (IPC1-7): C07D471/04; A61K31/435**- European:****Application number:** JP19930172024 19930621**Priority number(s):** JP19930172024 19930621[Report a data error here](#)**Abstract of JP7010875**

PURPOSE: To obtain a selective phosphodiesterase IV inhibitor useful as a treating agent for bronchial asthma, etc., by compounding 1,8-naphthyridine derivative as an active component. **CONSTITUTION:** This agent is obtained by compounding a compound of the formula (R<1> is H, an alkyl or alkenyl; R<2> is H or an alkyl; R<3>-R<5> are H or alkyl) or its salt as an active component. The compound of the formula inhibits the activation of phosphodiesterase and elevates the concentration of cAMP and cGMP which are intracellular second messengers, thus useful as an agent for prophylaxis and treatment of bronchial asthma, thrombosis, depression, hypofunction of central system post-cerebrovascular obstruction, cerebrovascular dementia, dementia of Alzheimer type, various kinds of inflammations, obesity, heart failure, etc. Its daily dose is 1-200mg/kg.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

- 1 -

English translation (excerpt) of JP, 7-10875, A,
Page 8, Columns 13 to 14, Paragraph 0035

[0035] Example 5

Inhibitory efficacy of 1,8-naphthyridine derivatives
on antigen-induced airway constriction in actively
sensitized guinea pigs

(Protocol) Hartley outbred guinea pigs were antigen
sensitized with ovalbumin. Fourteen days or more later,
the animals were used for experiments. After the guinea
pigs were anesthetized with sodium pentobarbital, their
trachea was inserted with a 3-port cannula. The animals
were ventilated with an artificial respirator.

Effects on airway resistance were assessed with a
modified Konzett-Rossler method. Antigens were
administered via a tube with which the jugular vein of
guinea pigs was cannulated. Each test compound was
administered via a jugular vein route at a dose of 10 mg/kg
2 minutes prior to the antigen-challenge.

(Experiment Results)

The results are shown in Table 6.

[0036]

[TABLE 7]

TABLE 6